



# Чистая клиническая выгода (net clinical benefit) антикоагулянтной терапии с точки зрения невролога

А.А. Кулеш<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

## Аннотация

В статье применительно к инсульту рассмотрена концепция «чистой клинической выгоды» (net clinical benefit – NCB), роль прямых оральных антикоагулянтов во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта и NCB от их назначения. Представлены практические аспекты оценки NCB с точки зрения невролога с учетом таких факторов, как срок и тяжесть инсульта, особенности неврологического дефицита (выраженность резидуальных ограничений, дисфагия, двигательные нарушения и риск падений), нейровизуализационные характеристики инсульта (размер очага и геморрагическая трансформация) и сопутствующие неврологические заболевания (эпилепсия и деменция). Во всех указанных ситуациях применение оральных антикоагулянтов несет существенную клиническую пользу, что обосновывает недопустимость отказа в их назначении.

**Ключевые слова:** инсульт, фибрилляция предсердий, профилактика, прямые оральные антикоагулянты, чистая клиническая выгода

**Для цитирования:** Кулеш А.А. Чистая клиническая выгода (net clinical benefit) антикоагулянтной терапии с точки зрения невролога. Consilium Medicum. 2022;24(2):79–84. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201537

REVIEW

## Net clinical benefit of anticoagulant therapy from a neurologist's perspective: A review

Aleksey A. Kulesh<sup>✉</sup>

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

## Abstract

In this article the concept of "net clinical benefit" (NCB) is considered in the context of stroke, the role of direct oral anticoagulants in secondary prevention of cardioembolic stroke and NCB from their prescription. Practical aspects of NCB evaluation from the neurologist's point of view are presented, taking into account such factors as stroke duration and severity, features of neurological deficit (severity of residual limitations, dysphagia, motor disorders and risk of falls), neuroimaging characteristics of stroke (focal size and hemorrhagic transformation) and concomitant neurological diseases (epilepsy and dementia). In all these situations, the use of oral anticoagulants has a significant clinical benefit, which justifies the inadmissibility of refusal to prescribe them.

**Keywords:** stroke, atrial fibrillation, prevention, direct oral anticoagulants, net clinical benefit

**For citation:** Kulesh AA. Net clinical benefit of anticoagulant therapy from a neurologist's perspective: A review. Consilium Medicum. 2022;24(2):79–84. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201537

## Введение

Должен ли врач-невролог интересоваться вопросами назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) при фибрилляции предсердий (ФП)? Известно, что кардиоэмболический инсульт (КЭИ) на фоне ФП составляет примерно 1/4 в структуре причин ишемического инсульта (ИИ) [1]. При этом назначение ОАК на ранних сроках инсульта всегда представляет собой поиск равновесия между потенциальной пользой в виде снижения риска тромбоемболических событий и потенциальным риском, связанным с геморрагическими осложнениями, в первую очередь, с учетом острого инсульта, церебральными. Данный баланс в настоящее время принято описывать понятием «чистая клиническая польза» (net clinical benefit – NCB), включающим наиболее серьезные события, которые относятся к эффективности и безопасности. Принципиально важно, что, если аргументы в пользу назначения ОАК с точки зрения профилактики тромбоемболических событий могут быть высказаны кардиологом, суждение о безопасности данного назначения с учетом особенностей инсульта у конкретного пациента относится к компетенции невролога.

## Что такое NCB применительно к инсульту?

У пациентов с ФП польза от снижения риска ИИ, системной эмболии и инфаркта миокарда должна быть соотнесена с потенциальным повышением риска геморрагических событий, включая внутричерепные кровоизлияния, что не просто сделать в условиях клинической практики. Известно, что в отсутствие антикоагулянтов частота повторного ИИ в первые 14 дней варьирует от 0,5 до 1,3% в день [2], тогда как риск геморрагической трансформации (ГТ) может достигать 58% при больших инфарктах [3]. Важно отметить, что клиническая значимость событий, характеризующих исход, неравнозначна, так как они отличаются по степени тяжести, инвалидизации и летальности. В частности, ОАК-ассоциированные внутримозговые кровоизлияния (ВМК) характеризуются существенно более высокой летальностью и инвалидизацией в сравнении с рецидивом КЭИ. С целью оценки этого баланса используют показатель NCB, включающий наиболее серьезные события по эффективности и безопасности. Применение NCB при инсульте представляется особенно актуальным как раз вследствие необходимости комплексной оценки риска рецидива ИИ и ГТ [4–6].

## Информация об авторе / Information about the author

<sup>✉</sup> Кулеш Алексей Александрович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

<sup>✉</sup> Aleksey A. Kulesh – D. Sci. (Med.), Wagner Perm State Medical University. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

## Какова роль прямых ОАК во вторичной профилактике КЭИ?

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 доказали преимущества прямых ОАК (ПОАК) по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) в снижении риска инсульта и системной эмболии на 19% за счет уменьшения частоты геморрагического инсульта на 51%, а также в уменьшении смертности на 10% [7].

В РКИ ARISTOTLE (n=18 201) в течение 1,8 года наблюдения показано, что апиксабан превосходит варфарин в отношении частоты инсультов и системной эмболии (1,27% vs 1,60% – снижение риска на 21%), а также частоты кровотечений (2,13% vs 3,09% – снижение риска на 31%). Среди ПОАК только апиксабан превосходил варфарин по 4 ключевым показателям снижения риска: в отношении инсульта, в том числе повторного; системной эмболии; больших кровотечений и общей смертности [8]. Данные реальной клинической практики показывают, что во вторичной профилактике КЭИ риск больших кровотечений значительно ниже у апиксабана в сравнении с варфарином, дабигатраном и ривароксабаном. Риск ВМК также существенно ниже для апиксабана, чем для варфарина и ривароксабана (46 и 54%) и сопоставим с ацетилсалициловой кислотой. Кроме того, прием апиксабана сопряжен с наименьшей опасностью желудочно-кишечных кровотечений, что имеет значение как в остром периоде КЭИ, так и в отдаленные сроки [9, 10].

Все ПОАК характеризуются большей NCB в сравнении с варфарином [5, 6, 11, 12]. При этом композитный исход «ишемический + геморрагический инсульт» снижается для апиксабана и дабигатрана в дозе 150 мг, а исход «ишемический инсульт + системная эмболия + инфаркт миокарда + геморрагический инсульт + большие кровотечения» – для апиксабана и эдоксабана (недоступен в Российской Федерации) [6]. Данные реальной клинической практики свидетельствуют, что ПОАК отличаются от АВК более высокой NCB у пациентов 75 лет и старше (за счет снижения риска больших кровотечений) [13], 85 лет и старше [14], а также у пациентов с сахарным диабетом [15].

При анализе данных системы Medicare (США, n=198 321) показано, что у пациентов 65 лет и старше апиксабан в сравнении с варфарином характеризуется меньшим риском инсульта/системной эмболии, больших кровотечений и высокой NCB. У других ПОАК не было выявлено преимуществ одновременно по всем указанным параметрам [16]. Известно, что NCB при приеме ОАК снижается с возрастом: для типичного пациента польза от приема варфарина становится минимальной после 87 лет, тогда как при приеме апиксабана – на 5 лет позднее [17].

Изучение данных реальной клинической практики (n=1361) продемонстрировало, что в сравнении с АВК апиксабан ассоциирован с наибольшим среди ПОАК снижением риска больших кровотечений и смертности. В отношении желудочно-кишечных кровотечений только при использовании апиксабана наблюдалось существенное уменьшение риска по сравнению с АВК, при этом величина снижения превзошла показатель, продемонстрированный в РКИ ARISTOTLE. В результате апиксабану была присуща наибольшая NCB – 2,64 (95% доверительный интервал – ДИ 2,34–2,96) [18]. Наконец, в соответствии с метаанализом J. Zhang (2021), включившим данные 60 292 пациентов (в том числе из 7 РКИ), апиксабан характеризуется наиболее благоприятным среди всех ПОАК профилем эффективность–безопасность [19].

## Каковы практические аспекты оценки NCB с точки зрения невролога?

### Срок и тяжесть КЭИ

В наблюдательном многоцентровом исследовании RAF-NOACs (n=1127, внутривенный тромболитический почти у 1/3 па-

циентов, преобладали инфаркты малого и среднего размера, 80% пациентов получили ПОАК, средний старт на 7–8-е сутки) показано, что у пациентов с КЭИ лечение ПОАК ассоциировано с 5,2% комбинированной частотой ишемических и геморрагических событий (инсульт, транзиторная ишемическая атака, клинически явная системная эмболия, клинически явное ВМК, большие экстрацеребральные кровотечения) в продолжение 90 дней. ВМК развилось у 1,6% пациентов. При этом наиболее оптимальным с точки зрения NCB временным интервалом для назначения ПОАК являются 3–14-е сутки (композитный исход у 2,1% пациентов), тогда как более раннее или более позднее назначение сопряжены со значительным снижением NCB [20].

В наблюдательном исследовании S. Yoshimura и соавт. (n=686, Япония) показано, что раннее назначение апиксабана (раньше чем через 48 часов) при ИИ вследствие окклюзии крупной артерии у пациентов с ФП так же безопасно, как и более поздняя инициация. Средний результат по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, Шкала инсульта национального института) в исследовании составил 14 баллов, внутривенный тромболитический получили 39% пациентов, эндоваскулярное лечение – 52% пациентов, ГТ развилась у 16,3% больных [21]. В наблюдательном исследовании A. Alrohani и соавт. (n=100, Канада, Саудовская Аравия) продемонстрирована безопасность раннего назначения апиксабана (в среднем через 2 дня) при нетяжелом КЭИ (средний объем инфаркта – 4 мл) [22].

Подходы к назначению ПОАК в зависимости от инициальной выраженности неврологического дефицита подробно рассмотрены в статье А.А. Кулеш [23] и описываются на правиле Динера «1–3–6–1» [24]. В 2022 г. опубликовано правило «1–2–3–4» (назначение ПОАК на 1-й день после транзиторной ишемической атаки, на 2-й день после легкого инсульта с NIHSS<8, на 3-й день после умеренного инсульта с NIHSS от 8 до 15 и на 4-й день после тяжелого инсульта с NIHSS>15), которое базируется на анализе регистров SAMURAI и RELAXED (n=1797, Япония) с последующей валидацией на европейских когортах RAF, RAF-NOAC, CROMIS-2, NOACISP, LONGTERM, Erlangen Registry и Verona Registry Investigators (n=2036).

В валидационных когортах частота развития ИИ (2,4% vs 2,2%) и внутримозгового кровоизлияния (0,2% vs 0,6%) через 90 дней не отличалась при раннем и отсроченном старте [25]. Ранее при анализе когорты CROMIS-2 (n=1355) было показано, что быстрый старт ОАК (0–4 дня) не отличается в терминах NCB от более позднего назначения препаратов (5 дней или более) [26]. С учетом радикальности данного подхода его имплементацию в клиническую практику необходимо проводить с осторожностью, однако результаты исследования однозначно свидетельствуют о перспективности раннего назначения ПОАК при КЭИ.

### Особенности неврологического дефицита

*Выраженный резидуальный неврологический дефицит.* Клиническая картина КЭИ характеризуется выраженным инициальным неврологическим дефицитом, тяжелыми двигательными расстройствами вследствие поражения внутренней капсулы при окклюзии сегмента М1 средней мозговой артерии, частым нарушением высших мозговых функций (афазией, неглектом). Потенциально инвалидизирующими являются типичные кардиоэмболические синдромы: Валленберга–Захарченко и верхушки основной артерии [27, 28]. В случае позднего поступления или отсутствия возможности провести механическую тромбэктомию пациенты, как правило, имеют плохой функциональный исход, особенно при поражении левого полушария.

Однако даже реперфузионная терапия, являющаяся «золотым стандартом» лечения инсульта [29], при КЭИ не гарантирует благоприятного исхода: mRS (The modified Rankin Scale, модифицированная шкала Рэнкина) 0–2 балла

достигают лишь 37% пациентов, которым выполнен внутривенный тромболитис [30], и 42,2% пациентов после тромбэктомии [31]. В результате перед неврологом часто встает вопрос о целесообразности назначения ПОАК пациентам с выраженным резидуальным дефицитом и функциональными ограничениями.

В рамках подхода NCB очевидно, что польза от назначения ПОАК в данной ситуации заключается в первую очередь в предотвращении повторного инсульта, развитие которого неминуемо усугубит имеющийся функциональный дефицит, что потребует большей поддержки пациента окружающими, снижения риска системной эмболии и смерти, однако по сравнению с пациентами, которые имеют меньший функциональный дефицит, нет оснований ожидать повышения частоты кровотечений. В подтверждение этой мысли свидетельствуют данные швейцарского регистра (n=801, средний возраст пациентов 80 лет), продемонстрировавшие, что NCB (композитный исход в виде повторного инсульта, больших кровотечений и смерти) от назначения ПОАК у пациентов с ФП и недавним инсультом сохраняются даже при наличии инвазивности и зависимости от окружающих (mRS 3–5 после выписки из стационара) [32].

**Дисфагия.** Дисфагия наблюдается у 42–67% пациентов в первые 3 дня после инсульта и у 11–50% пациентов через 6 мес и является независимым предиктором плохого функционального исхода и утраты независимости. Основные факторы риска развития постинсультной дисфагии включают пожилой возраст, тяжелый инсульт, поражение ствола и подкорковых отделов, а также ФП [33–35]. Для своевременной диагностики дисфагии всем пациентам с инсультом проводят скрининговую оценку глотания при поступлении, консультацию логопеда; средний медицинский персонал при дальнейшем кормлении осуществляет регулярный мониторинг глотания [36]. В случае выраженной дисфагии, которая не может быть скорректирована маневрами или изменением фактуры пищи, необходимо обеспечить по возможности более раннее начало энтерального питания через назогастральный зонд (в ближайшие 24 ч).

К сожалению, в практике выраженная дисфагия и mRS $\geq$ 4 баллов являются факторами риска неназначения ОАК [37], хотя введение через назогастральный зонд не влияет на биодоступность апиксабана и ривароксабана [38, 39]. У 3/4 пациентов с инсультом дисфагия разрешается в течение 7–14 дней, что обосновывает временное использование назогастрального зонда. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма 2018 г., если прогнозируется длительное сохранение нарушений глотания ( $\geq$ 28 дней), целесообразна чрескожная эндоскопическая гастростомия, выполненная в стабильную клиническую фазу инсульта (на 14–28-й день) [40]. В исследовании ORIGAMI показано, что введение измельченного эдоксабана через гастростому, по-видимому, эффективно и безопасно [41].

**Двигательные нарушения и риск падений.** Частота падений при инсульте составляет 14–65%. Большинство падений происходит в 1-ю неделю и после выписки при увеличении мобильности. Основные факторы риска падений – парез нижней конечности, атаксия, сенсорные нарушения (зрения, глубокой чувствительности), когнитивные расстройства и страх падений. Подходы к определению NCB пациентов, имеющих высокий риск падений вследствие двигательных нарушений или атаксии при инсульте, схожи с таковыми для пациентов с синдромом старческой астении (frailty).

Известно, что пациент должен упасть 295 раз, чтобы риск развития субдуральной гематомы превысил пользу от назначения АВК [42]. Можно предположить, что показатель «number needed to fall» для ПОАК будет еще выше.

В исследовании ARISTOTLE пациенты с падениями в анамнезе были старше и чаще имели деменцию и цереброваскулярные заболевания. Они характеризовались повышенным риском больших кровотечений и внутричерепного кровоизлияния, а также смерти, однако безопасностью и эффективностью апиксабана в сравнении с варфаринем не зависела от статуса падений. Ни у одного пациента не возникло субдурального кровоизлияния [43]. Таким образом, наличие неврологического дефицита, повышающего риск падений, не должно служить поводом для неназначения ПОАК или снижения его дозы. При этом необходимо использовать все доступные для снижения риска падений средства [40, 44].

### **Особенности инсульта**

**Инсульт с большим очагом.** Для КЭИ характерен большой размер инфаркта мозга [45, 46], что обусловлено окклюзией крупной артерии. При этом размер инфаркта является важным предиктором развития ГТ, который составляет 22% при размере инфаркта 2–5 см и 58% при размере 5 см и более. Следует учитывать, что остаточный риск ГТ снижается до 10% на 6-й день при среднем размере очага и на 15-й день при больших очагах [3].

**Геморрагическая трансформация.** В 1-ю неделю инсульта у 9% пациентов и в целом у 10–40% пациентов [44] развивается ГТ (у 1/3 – паренхиматозная гематома) [47]. КЭИ является самостоятельным фактором риска развития ГТ [48]. Она возникает у 33,6% пациентов с КЭИ, которым выполнен внутривенный тромболитис, и у 1,3–6,3% имеет симптомный характер [30, 49]. Прием ОАК в предшествующие инсульту 7 дней не повышает риск развития ГТ у пациентов, получивших внутривенный тромболитис [50].

Среди ГТ лишь симптомные, представленные паренхиматозными гематомами, имеют значение в отношении исхода инсульта, однако любая ГТ может повлиять на тактику антитромботической терапии и тем самым на прогноз заболевания [51]. У большинства пациентов ГТ развивается в первые 4–6 дней инсульта без внутривенного тромболитиса и в первые 24 ч после реперфузионной терапии. При назначении ПОАК особую сложность представляет ранняя ГТ, которая развивается в первые 24–48 ч и может быть легко выявлена при контрольной нейровизуализации, а поздняя или отсроченная (после 24–48 ч), связанная с активностью тканевых матриксных металлопротеиназ и эндогенного rPA [48].

Важнейшее значение в профилактике ГТ имеет контроль артериального давления (АД) после внутривенного тромболитиса и/или тромбэктомии (ниже 180/105 мм рт. ст.), включая минимизацию его вариабельности [52]. Так, по результатам исследования ENCHANTED (2196 пациентов, которым проведен внутривенный тромболитис в стандартной или сниженной дозе, КЭИ у 13% пациентов), интенсивный контроль АД (систолическое АД 130–140 мм рт. ст.) в сравнении со стандартным подходом (систолическое АД <180 мм рт. ст.) не приводил к улучшению функционального исхода на 90-й день, однако сопровождался снижением частоты развития ГТ (14,8% vs 18,7%), что может иметь влияние при назначении ОАК [53]. Таким образом, индивидуализированный подход к контролю АД у пациентов с КЭИ может позволить избежать развития ГТ и в более ранние сроки назначить ПОАК.

Предполагается, что раннее назначение антикоагулянта может вызвать или усугубить ГТ [47], при этом развившееся ВМК отличается более высокой летальностью в сравнении с рецидивом ИИ [1]. В когортах RAF и RAF-NOACs инициацию ОАК у пациентов без ГТ проводили в среднем через 12 дней, при наличии таковой – через 23 дня. Следует отметить, что у 39,4% пациентов отмечена пароксизмальная ФП и у 39,4% – большой очаг инфаркта. ГТ выявлена у 11% пациентов, у 29% – в виде паренхиматозной гематомы.

Отсрочка в 12 дней не привела к увеличению количества рецидивов ишемических событий на 90-й день: 4,9% vs 4,6% [54], однако в реальной практике необходимо учитывать степень выраженности ГТ.

### Клинический случай

Пациент 63 лет в 2020 г. перенес ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии (рис. 1, а, диффузионная магнитно-резонансная томография) с полным регрессом неврологического дефицита. При обследовании выявлена пароксизмальная форма ФП, назначен ПОАК, который пациент не принимал. Внезапно 21 марта 2022 г. возникло нарушение зрения и неловкость в правой руке. Поступил в стационар через 12 ч от момента развития симптомов, NIHSS 2 балла (гемианопсия). Выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга (рис. 1, б, видны ранние признаки ишемии в бассейне левой задней мозговой артерии) и перфузионная КТ (рис. 1, с, – объем мозгового кровотока, рис. 1, d, – скорость мозгового кровотока, рис. 1, e, – максимальное время транзита контрастного препарата). Внутривенный тромболитис не проводили из-за неблагоприятного перфузионного профиля. Поскольку при первичной визуализации выявлена формирующаяся зона инфаркта достаточно большого размера, выполнена контрольная КТ (рис. 1, f) через 1 сут. Визуализирован инфаркт размером более 5 см с ГТ по типу геморрагического инсульта 1-го типа. Принято решение назначить апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день на 14-е сутки.

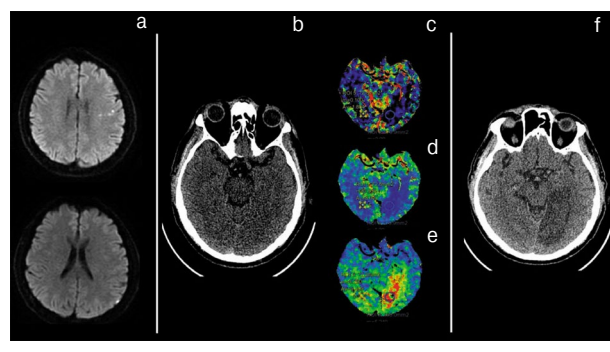
### Сопутствующие неврологические заболевания

**Эпилепсия.** Эпилепсия развивается у 7–11,5% пациентов после инсульта, в частности у 3–6% после КЭИ [55–57]. Частота рецидивирующих неспровоцированных судорог после инсульта может достигать 71%, что требует назначения противоэпилептической терапии [58]. Особенности КЭИ, такие как кортикальные инфаркты, многоочаговое поражение и ГТ, дополнительно повышают риск развития постинсультной эпилепсии [59, 60]. Наличие постинсультной эпилепсии обязывает назначать ПОАК с особой осторожностью. Во-первых, это связано с тем, что генерализованный припадок повышает риск травмы головы и развития внутричерепного кровоизлияния, а также возникновения кровотечения в результате прикусывания языка [61]. Во-вторых, при назначении ПОАК необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия, так как многие противоэпилептические препараты (например, карбамазепин) являются индукторами печеночных ферментов и могут снизить эффективность ПОАК, тогда как другие (в частности, вальпроевая кислота) вследствие ингибирования печеночного метаболизма могут повышать риск кровотечений.

Примечательно, что вальпроевая кислота оказывает непредсказуемый эффект в отношении CYP3A4 [62]. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации сердечного ритма 2021 г., карбамазепин не рекомендуется для совместного применения с дабигатраном и ривароксабаном; при назначении вместе с апиксабаном требуется осторожность, особенно в ситуации полипрагмазии; не рекомендуется назначение ПОАК вместе с вальпроевой кислотой [61]. Препаратом выбора у пациентов с постинсультной эпилепсией и ФП может быть леветирацетам [63]. В отношении коморбидности ФП и эпилепсии необходим междисциплинарный подход; по возможности целесообразно измерять концентрацию ПОАК в плазме [60].

**Деменция.** Прием ПОАК, в отличие от варфарина, не требует регулярного лабораторного контроля, что теоретически должно способствовать повышению приверженности антикоагулянтной терапии. Тем не менее комплаентности терапии ПОАК варьирует в зависимости от конкретного

Рис. 1. Клинический пример назначения ПОАК в остром периоде КЭИ.



препарата. Анализ 36 652 пациентов с ФП в Великобритании показал, что приверженность терапии (прием препарата в соответствии с назначенной врачом схемой) и ее постоянство (продолжение приема препарата) в течение 1 года составили 55 и 65% соответственно для всех ОАК. Среди изученных препаратов (АВК, апиксабана, дабигатрана, ривароксабана) апиксабан характеризовался наиболее высокими показателями приверженности терапии и ее постоянства [64].

По результатам метаанализа данных 594 784 пациентов с ФП, доля больных с хорошей приверженностью составляет 71% для апиксабана, 70% для ривароксабана и 60% для дабигатрана [65]. В другом метаанализе показано, что кратность приема ПОАК (1 или 2 раза в день) не влияет на показатели эффективности и безопасности терапии [66].

Поскольку ФП является одним из факторов риска деменции, назначение ОАК, в особенности ПОАК, может снижать данный риск [67]. В исследовании J. Steffel, представленном на конференции Европейской организации по инсульту 2021 г., показано, что ОАК уменьшает риск деменции на 12% через 1–2 года терапии; при этом величина снижения риска у пациентов 75 лет и старше достигает 16%. При назначении ПОАК пациенту с выраженными когнитивными нарушениями необходимо убедиться в его способности понимать необходимость приема препарата и корректно выполнять назначение. Для повышения приверженности могут использоваться недельные раскладки (коробки), напоминания и контроль со стороны родственников/ухаживающих лиц [61].

### Выбор ПОАК с учетом NCB

В ретроспективном когортном исследовании W. Ray и соавт. (2021 г.) проанализированы данные более 581 тыс. пациентов реальной клинической практики с ФП в возрасте 65 лет и старше (база данных системы Medicare, США), которые в течение 4 лет получали терапию апиксабаном или ривароксабаном. Первичный исход оценивали по комбинации больших ишемических (инсульт/системная эмболия) и геморрагических (ВМК/другие интракраниальные кровоизлияния/фатальные экстракраниальные кровотечения) событий.

Исследование показало, что применение апиксабана ассоциировано со значительно меньшим риском наступления первичного комбинированного исхода по сравнению с применением ривароксабана (13,4 на 1 тыс. пациенто-лет vs 16,1 на 1 тыс. пациенто-лет) за счет снижения риска как ишемических, так и геморрагических событий. Важно, что преимущества апиксабана наблюдались при использовании как стандартной, так и сниженной дозы. Таким образом, с точки зрения NCB, а именно баланса пользы и риска, апиксабан представляется наиболее оптимальным ПОАК не только у пациентов в остром периоде КЭИ, но и в популяции ФП в целом [68].

## Заключение

NCB является важной концепцией, предоставляющей интегральную оценку эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии. Существенную роль в определении NCB от назначения ПОАК при КЭИ играет невролог: в его компетенцию входит измерение риска церебральных геморрагических осложнений, что особенно важно в остром периоде заболевания. ПОАК являются препаратами выбора во вторичной профилактике КЭИ.

Среди ПОАК апиксабан, возможно, обладает наибольшей NCB в остром периоде КЭИ в силу высокой безопасности, в том числе с точки зрения церебральных геморрагических осложнений. Наиболее значимые практические аспекты оценки NCB неврологом включают срок и тяжесть КЭИ, особенности неврологического дефицита (выраженность резидуальных ограничений, наличие дисфагии, двигательные нарушения и риск падений), особенности инсульта (размер очага и наличие геморрагической трансформации), сопутствующие неврологические заболевания (эпилепсия и деменция). Во всех указанных ситуациях назначение ПОАК обладает существенной клинической пользой, что обосновывает недопустимость отказа в их назначении.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that he has no competing interests.

**Вклад авторов.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

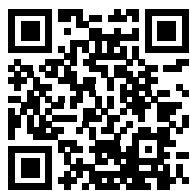
- Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):117-26. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30356-9
- Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke.* 1983;14(5):688-93. DOI:10.1161/01.str.14.5.688
- Muscari A, Faccioli L, Lega MV, et al. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav.* 2020;10(1):e01497. DOI:10.1002/brb3.1497
- Towse A. Net clinical benefit: the art and science of jointly estimating benefits and risks of medical treatment. *Value Health.* 2010;13(Suppl. 1):S30-2. DOI:10.1111/j.1524-4733.2010.00753.x
- Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012;107(3):584-9. DOI:10.1160/TH11-11-0784
- Renda G, di Nicola M, De Caterina R. Net Clinical Benefit of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Phase III Atrial Fibrillation Trials. *Am J Med.* 2015;128(9):1007-14.e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2015.03.034
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
- Diener HC, Hankey GJ, Easton JD, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl. 1):113-21. DOI:10.1093/eurheartj/suaa104
- Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, et al. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2018;49(1):98-106. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.018395
- Hsu JC, Hsieh CY, Yang YH, Lu CY. Net clinical benefit of oral anticoagulants: a multiple criteria decision analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124806. DOI:10.1371/journal.pone.0124806

- Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, et al. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(9):2494-503. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.017549
- Patti G, Pecun L, Lucerna M, et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(6):749-57.e5. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.12.036
- Polymeris AA, Macha K, Paciaroni M, et al; NOACISP-LONGTERM, Erlangen Registry, CROMIS-2, RAF, RAF-DOAC, SAMURAI-NVAF and Verona Registry Collaborators. Oral Anticoagulants in the Oldest Old with Recent Stroke and Atrial Fibrillation. *Ann Neurol.* 2022;91(1):78-88. DOI:10.1002/ana.26267
- Drogkaris S, Thomopoulos C, Kalos T, et al. Net clinical benefit of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with or without diabetes mellitus: A meta-analysis of outcome trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;182:109147. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109147
- Amin A, Keshishian A, Dina O, et al. Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the CMS medicare population. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(2):240-9. DOI:10.1007/s11239-019-01838-5
- Shah SJ, Singer DE, Fang MC, et al. Net Clinical Benefit of Oral Anticoagulation Among Older Adults With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(11):e006212. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006212
- Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, et al. Estimated Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Compared With Optimally Acenocoumarol Anticoagulated "Real-World" in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2018;122(5):785-92. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.05.012
- Zhang J, Wang X, Liu X, et al. Comparative effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(8):793-812. DOI:10.1007/s10654-021-00751-7
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007034. DOI:10.1161/JAHA.117.007034
- Yoshimura S, Uchida K, Sakai N, et al. Safety of Early Administration of Apixaban on Clinical Outcomes in Patients with Acute Large Vessel Occlusion. *Transl Stroke Res.* 2021;12(2):266-74. DOI:10.1007/s12975-020-00839-4
- Ahroimi A, Buck B, Jickling G, et al. Early apixaban therapy after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *J Neurol.* 2021;268(5):1837-46. DOI:10.1007/s00415-020-10335-2
- Кулеш А.А. Сложные вопросы ведения пациента с фибрилляцией предсердий с точки зрения невролога. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(5):4-13 [Kulesh AA. Difficult issues in the management of patients with atrial fibrillation: a neurologist's point of view. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(5):4-13 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-5-4-13
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18(11):1609-78. DOI:10.1093/eurpace/euw295
- Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al; SAMURAI, RELAXED, RAF, RAF-NOAC, CROMIS-2, NOACISP LONGTERM, Erlangen Registry and Verona Registry Investigators. Practical "1-2-3-4-Day" Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke.* 2022;STROKEAHA121036695. DOI:10.1161/STROKEAHA.121.036695
- Wilson D, Ambler G, Banerjee G, et al; Clinical relevance of Microbleeds in Stroke (CROMIS-2) collaborators. Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: multicentre cohort study. *J Neural Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(3):320-5. DOI:10.1136/jnnp-2018-318890
- Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):792-9 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Pathogenetic mechanisms of ischemic stroke: from verification to secondary prevention. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):792-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.11.201153
- Sacchetti DC, Furie KL, Yaghi S. Cardioembolic Stroke: Mechanisms and Therapeutics. *Semin Neurol.* 2017;37(3):326-38. DOI:10.1055/s-0037-1603465
- Кулеш А.А. Сложные вопросы внутривенной тромболитической терапии при ишемическом инсульте. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):805-13 [Kulesh AA. Difficult questions of intravenous thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):805-13]. DOI:10.26442/20751753.2021.11.201143
- Zivanovic Z, Ostojic Z, Rajic S, et al. Outcome after intravenous thrombolysis in embolic stroke of undetermined source compared to cardioembolic stroke. *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(17-18):515-20. DOI:10.1007/s00508-020-01727-5
- Matusевич M, Cooray C, Rand VM, et al. Stroke Etiology and Outcomes after Endovascular Thrombectomy: Results from the SITS Registry and a Meta-Analysis. *J Stroke.* 2021;23(3):388-400. DOI:10.5853/jos.2021.00850
- Meya L, Polymeris AA, Schaedelin S, et al. Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients With Recent Stroke Who Are Dependent on the Daily Help of Others. *Stroke.* 2021;52(11):3472-81. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.033862

33. Cohen DL, Roffe C, Beavan J, et al. Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials. *Int J Stroke*. 2016;11(4):399-411. DOI:10.1177/1747493016639057
34. Jones CA, Colletti CM, Ding MC. Post-stroke Dysphagia: Recent Insights and Unanswered Questions. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(12):61. DOI:10.1007/s11910-020-01081-z
35. Zhang L, Tang X, Wang C, et al. Predictive Model of Dysphagia and Brain Lesion-Symptom Mapping in Acute Ischemic Stroke. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:753364. DOI:10.3389/fnagi.2021.753364
36. Dziewas R, Michou E, Trapl-Grundschober M, et al. European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia. *Eur Stroke J*. 2021;6(3):LXXXIX-CXV. DOI:10.1177/23969873211039721
37. Vannucchi V, Moroni F, Grifoni E, et al. Management of oral anticoagulation in very old patients with non valvular atrial fibrillation related acute ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(1):86-93. DOI:10.1007/s11239-019-01972-0
38. Odell K, Costello J. Safety of Apixaban Administered via Nasogastric Tube. *Cardiology*. 2019;142(1):39. DOI:10.1159/000495577
39. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/euab065
40. Teasell R, Salbach NM, Foley N, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Rehabilitation, Recovery, and Community Participation following Stroke. Part One: Rehabilitation and Recovery Following Stroke; 6th Edition Update 2019. *Int J Stroke*. 2020;15(7):763-88. DOI:10.1177/1747493019897843
41. D'Amario D, Galli M, Cappannoli L, et al. Oral anticoagulants in fragile patients with percutaneous endoscopic gastrostomy and atrial fibrillation: the ORIGAMI pilot investigation. *Minerva Cardiol Angiol*. 2022. DOI:10.23736/S2724-5683.21.05903-2
42. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999;159(7):677-85. DOI:10.1001/archinte.159.7.677
43. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and history of fall in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med*. 2018;131(3):269-75e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.10.036
44. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(6):e98-169. DOI:10.1161/STR.0000000000000098
45. Jung J-M, Kwon SU, Lee JH, Kang D-W. Difference in infarct volume and patterns between cardioembolism and internal carotid artery disease: focus on the degree of cardioembolic risk and carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(5):490-6. DOI:10.1159/000297965
46. Daneshvari NO, Johansen MC. Associations between cerebral magnetic resonance imaging infarct volume and acute ischemic stroke etiology. *PLoS One*. 2021;16(8):e0256458. DOI:10.1371/journal.pone.0256458
47. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249-56. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.510321
48. Thomas SE, Plumber N, Venkatapathappa P, Gorantla V. A Review of Risk Factors and Predictors for Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int J Vasc Med*. 2021;2021:4244267. DOI:10.1155/2021/4244267
49. Vaclavik D, Vilionskis A, Jatuzis D, et al. Clinical outcome of cardioembolic stroke treated by intravenous thrombolysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(3):347-55. DOI:10.1111/ane.12880
50. Kam W, Holmes DN, Hernandez AF, et al. Association of Recent Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With Intracranial Hemorrhage Among Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Alteplase. *JAMA*. 2022;327(8):760-71.
51. Hong JM, Kim DS, Kim M. Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke: Mechanisms and Management. *Front Neurol*. 2021;12:703258. DOI:10.3389/fneur.2021.703258
52. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):II. DOI:10.1177/23969873211026998
53. Anderson CS, Huang Y, Lindley RJ, et al; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10174):877-88. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30038-8
54. Paciaroni M, Bandini F, Agnelli G, et al. Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Time to Initiation of Oral Anticoagulant Therapy and Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(22):e010133. DOI:10.1161/JAHA.118.010133
55. Zou S, Wu X, Zhu B, et al. The pooled incidence of post-stroke seizure in 102 008 patients. *Top Stroke Rehabil*. 2015;22(6):460-7. DOI:10.1179/1074935715Z.00000000062
56. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, et al; Epistroke Group. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*. 2011;77(20):1785-93. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182364878
57. Stefanidou M, Das RR, Beiser AS, et al. Incidence of seizures following initial ischemic stroke in a community-based cohort: The Framingham Heart Study. *Seizure*. 2017;47:105-10. DOI:10.1016/j.seizure.2017.03.009
58. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, et al; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J*. 2017;2(2):103-15. DOI:10.1177/2396987317705536
59. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):143-52. DOI:10.1016/S1474-4422(17)30404-0
60. Leung T, Leung H, Soo YO, et al. The prognosis of acute symptomatic seizures after ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(1):86-94. DOI:10.1136/jnnp-2015-311849
61. Steffel J, Collins R, Antz M, et al; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/euab065
62. Stöllberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2016;126:98-101. DOI:10.1016/j.eplepsyres.2016.06.003
63. Zöllner JP, Schmitt FC, Rosenow F, et al. Seizures and epilepsy in patients with ischaemic stroke. *Neurol Res Pract*. 2021;3(1):63. DOI:10.1186/s42466-021-00161-w
64. Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. *Heart*. 2020;106(2):119-26. DOI:10.1136/heartjnl-2019-315307
65. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e005969. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969
66. Mainbourg S, Chucherat M, Provencher S, et al; META-EMBOl group. Twice- or Once-Daily Dosing of Direct Oral Anticoagulants, a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021;197:24-32. DOI:10.1016/j.thromres.2020.10.011
67. Lee ZX, Ang E, Lim XT, Arain SJ. Association of Risk of Dementia With Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin Use in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;77(1):22-31. DOI:10.1097/FJC.0000000000000925
68. Ray WA, Chung CP, Stein CM, et al. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2021;326(23):2395-404. DOI:10.1001/jama.2021.21222

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2022



OMNIDOCTOR.RU